

PCT

ORGANISATION MONDIALE

Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/20, 9/48, 31/415		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/04892
			(43) Date de publication internationale: 22 février 1996 (22.02.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01080 (22) Date de dépôt international: 11 août 1995 (11.08.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/09964 11 août 1994 (11.08.94) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PHARMA PASS (FR/FR); Rue Tobias-Stimmer, F-67400 Illkirch Graf- fenstaden (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): SETH, Pawan [IN/FR]; 2, rue de l'Aubépine, F-67000 Strasbourg (FR). STAMM, André [FR/FR]; 33a, rue des Olives, F-67870 Griesheim (FR). (74) Mandataires: POCHART, François etc.; Cabinet Hirsch, 34, rue de Bassano, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: NOVEL CIMETIDINE-CONTAINING COMPOSITIONS AND COMBINATIONS DERIVED THEREFROM (54) Titre: NOUVELLES COMPOSITIONS CONTENANT DE LA CIMETIDINE ET ASSOCIATIONS EN DERIVANT (57) Abstract <p>The object of this invention is a composition containing, by weight, (a) 50-99 % of cimetidine and (b) 1-50 % of a carrier which contains at least a gel forming agent, a binding agent, and a lubricating agent. Also disclosed is a combination containing said composition, and uses thereof as medicament.</p>			
(57) Abrégé <p>La présente invention a pour objet une composition comprenant, en poids, (a) 50-99 % de cimétidine; et (b) 1-50 % d'un excipient, ledit excipient contenant au moins un agent formant un gel, un agent liant et un agent lubrifiant. L'invention a aussi pour objet une association contenant cette composition, ainsi que leur utilisation en tant que médicament.</p>		<div style="text-align: center;"> <p>Gélu/le/ CAPSULE</p> </div>	

BEST AVAILABLE COPY

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brsil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Lichtenstein	SK	République slovaque
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TC	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

5 NOUVELLES COMPOSITIONS CONTENANT DE LA CIMÉTIDINE
 ET ASSOCIATIONS EN DÉRIVANT

10 La présente invention a pour objet de nouvelles compositions contenant de la cimétidine, et en particulier de nouvelles compositions à libération prolongée de cimétidine. La présente invention a aussi pour objet une association de deux compositions de cimétidine, l'une à libération immédiate et l'autre à libération prolongée.

15 La cimétidine est un antagoniste des récepteurs H₂ à l'histamine qui inhibe la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'histamine et réduit le débit total de pepsine.

20 Jusqu'à présent, la cimétidine était formulée sous une forme à libération immédiate. Une étude réalisée par M.J. Ostro et al., Gastroenterology, 1985, 89, 532 montre que la concentration de principe actif présent dans le sang pendant une période prolongée permet un contrôle de l'acidité gastrique qui est meilleur que celui obtenu par
25 administration de cimétidine à différents intervalles.

 Par ailleurs, les formes de dosage à libération immédiate tendent à provoquer une hyperacidité réflexe au niveau de l'estomac.

30 On recherche donc des compositions à effet retard ou présentant une libération prolongée. Or, les formes de dosage connues à libération prolongée présentent un certain nombre d'inconvénients. Il est difficile de préparer une forme de dosage concentrée en principe actif, car pour présenter un effet de libération prolongée correct, la forme
35 de dosage doit renfermer une quantité suffisante d'excipients remplissant la fonction de libération retard; ceci a pour conséquence de conduire à une forme de dosage d'une dimension trop importante.

La présente invention permet de remédier aux inconvénients de l'art antérieur. Ainsi, la présente invention fournit une composition comprenant, en poids :

- (a) 50-99% de cimétidine; et
- 5 (b) 1-50% d'un excipient, ledit excipient contenant au moins un agent formant un gel, un agent liant et un agent lubrifiant.

Par le terme "excipient" tel qu'utilisé dans la présente description, on entend tout matériau ou mélange de
10 matériaux qui soit inerte vis-à-vis de la cimétidine, et pharmaceutiquement acceptable.

Cette composition présente un effet de libération prolongée, tout en contenant une proportion élevée du principe actif qui est la cimétidine.

- 15 Le terme "cimétidine", tel qu'utilisé dans l'invention, désigne aussi ses dérivés pharmaceutiquement acceptables; les pourcentages en poids seront cependant calculés sur la base de la forme cimétidine libre.

Les pourcentages en poids dans la composition sont calculés
20 sur la base de la composition finale.

Selon un mode de réalisation, la composition selon l'invention comprend, en poids :

- (a) 75-98% de cimétidine; et
- (b) 1-25% dudit excipient.

- 25 Selon un autre mode de réalisation, la composition selon l'invention, comprend, en poids :

- (a) 85-95% de cimétidine; et
- (b) 5-15% dudit excipient.

En tant qu'agent formant un gel, on peut utiliser tout
30 matériau, de préférence polymère, connu dans l'art et qui conduit à un gel en présence d'eau. La viscosité de cet agent est d'au moins 3 mPa.s. (la viscosité est mesurée pour une solution à 1% en poids, à 23°C, à l'aide d'un viscosimètre à mobile tournant). Des exemples de tels agents
35 sont : hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, hydroxypropylcellulose, carboxyméthylcellulose, polyéthylèneoxyde, polymères synthétiques et naturels tels que gélatine, gommés, alginate, carraghénates, etc.

En tant qu'agent liant, on peut utiliser tout matériau liant, de préférence polymère, classiquement utilisé dans l'art. Des exemples de tels agents sont des dérivés cellulosiques, la polyvinylpyrrolidone, le poly(alcool vinylique), la gélatine, des gommes, du polyéthylèneoxyde, etc.

En tant qu'agent lubrifiant, on peut utiliser tout agent lubrifiant classiquement utilisé dans l'art, par exemple le stéarate de magnésium.

10 Selon un autre mode de réalisation de la composition selon l'invention, dans ledit excipient, l'agent formant un gel est aussi un liant.

En tant qu'agent qui à la fois est un agent formant un gel et un agent liant, on peut utiliser tout matériau, de 15 préférence polymère. Des exemples de tels agents sont hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, polyéthylèneoxyde

Selon un autre mode de réalisation, dans ledit excipient, l'agent formant un gel et liant présente une 20 viscosité d'au moins 3 mPa.s.

Par ailleurs, jusqu'à présent il n'a pas été possible de formuler un produit, présentant une dimension raisonnable qui renferme une concentration élevée en cimétidine, et qui soit efficace à la fois dès son absorption et pendant un 25 temps relativement long, de quelques heures, environ 8 heures.

La présente invention remédie à cette carence de l'art antérieur, et fournit une association comprenant :

(a) une composition de cimétidine à libération 30 immédiate; et

(b) une composition de cimétidine, à libération prolongée selon l'invention.

Selon un mode de réalisation, dans l'association selon l'invention, la composition à libération immédiate comprend, 35 en poids:

(a) 50-99% de cimétidine; et

(b) 1-50% d'un excipient, ledit excipient contenant au moins un liant, un agent lubrifiant et éventuellement un agent de désintégration.

Selon un autre mode, ladite composition à libération immédiate comprend, en poids:

- (a) 75-98% de cimétidine; et
- (b) 2-25% dudit excipient.

5 En tant qu'agent de désintégration, on peut utiliser tout matériau classiquement utilisé dans l'art. Des exemples de tels agents sont amidons, carboxyméthylamidons, carboxyméthylcellulose réticulée, polyvinylpyrrolidone réticulée, mélange effervescent (acide plus carbonate).

10 Selon un mode réalisation, dans l'association selon l'invention:

ladite composition de cimétidine à libération immédiate contient de 50 à 400 mg, de préférence de 100 à 300 mg et avantageusement environ 200 mg de cimétidine; et

15 ladite composition de cimétidine à libération prolongée contient de 200 à 600 mg, de préférence de 300 à 500 mg et avantageusement environ 400 mg de cimétidine.

 Selon une variante avantageuse, l'association selon l'invention est sous la forme d'une gélule contenant
20 lesdites compositions de cimétidine sous la forme de comprimés.

 Cette forme de dosage unitaire est tout à fait adaptée à une administration par voie orale, et offre, dès son ingestion, un effet thérapeutique, qui se prolonge dans le
25 temps sur quelques heures.

 En tant que gélule, on peut utiliser toute gélule appropriée classiquement utilisée dans l'art. Des exemples de telles gélules sont les gélules, par exemple en gélatine dure, mises dans le commerce par Capsugel, Eli-lilly,
30 Scherer.

 Pour la préparation des formes de dosage, des compositions, et autres, on utilise les procédés classiquement utilisés dans l'art, tels que la granulation, la compression, et le remplissage de gélules, etc.

35 L'invention a encore pour objet la composition selon l'invention, pour son utilisation en tant que médicament pour le traitement de l'acidité gastrique.

L'invention a encore pour objet l'association selon l'invention, pour son utilisation en tant que médicament pour le traitement de l'acidité gastrique.

Un autre avantage de l'invention est que le principe
5 actif, la cimétidine, est présent en une quantité majoritaire par rapport à l'excipient, ce qui permet la réalisation de formes de dosage de volume très réduit. Ainsi, les formes de dosage que fournit l'invention, et notamment l'association selon l'invention, de volume réduit,
10 mais contenant une quantité élevée de principe actif, sont particulièrement appropriée pour une administration par voie orale et sont parfaitement acceptées par les patients.

L'invention est maintenant décrite plus en détail en référence aux figures, dans lesquelles:

15 La figure 1 est une coupe de la gélule selon l'invention;
La figure 2 représente la dissolution in vitro d'une association médicamenteuse selon l'invention en fonction du temps;
Les figures 3a et 3b représentent, respectivement, le pH
20 moyen de l'estomac et la concentration plasmatique moyenne de cimétidine en fonction du temps.

En référence à la figure 1, la gélule (1) contient un comprimé (2) correspondant à une composition à libération rapide et le comprimé (3) correspondant à une composition à
25 libération prolongée.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

Exemple 1 :

On prépare de façon classique deux comprimés, qui sont
30 destinés à être placés dans une gélule, par exemple une gélule de gélatine dure :

- Composition en mg du comprimé à libération immédiate:

Cimétidine	200
Methocel E15LV (hydroxypropyl méthylcellulose)	6
35 Carboxyméthylcellulose de sodium	10
Stéarate de magnésium	2

- Composition en mg du comprimé à libération prolongée:

Cimétidine	400
Methocel K15 (hydroxypropyl méthylcellulose)	24
Stéarate de magnésium	4

5 Exemple 2 :

Selon un procédé classique, on prépare deux comprimés.

- Composition en mg du comprimé à libération immédiate:

Cimétidine	200
Pharmacoat 606 (hydroxypropyl méthylcellulose)	6
10 Carboxyméthylcellulose de sodium	10
Stéarate de magnésium	2

- Composition en mg du comprimé à libération prolongée:

Cimétidine	400
Polyox 301 (polyéthylène oxyde)	30
15 Stéarate de magnésium	4

Exemple 3 :

Cet exemple fournit les données de la dissolution in vitro de la formulation de l'exemple 1. La figure 2 donne le graphe du pourcentage de principe actif libéré en fonction du temps.

20 Exemple 4 :

Cet exemple donne les résultats d'une étude pharmacocinétique mise en oeuvre sur la base de la formulation selon l'exemple 1. L'étude est effectuée sur des volontaires sains (n=8). Les résultats, reportés aux figures 3a et 3b, montrent que le pH de l'estomac augmente pendant environ 4 heures, et qu'une bonne corrélation existe entre le pH de l'estomac et la concentration plasmatique en cimétidine.

30

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant, en poids :
 - 5 (a) 50-99% de cimétidine; et
 - (b) 1-50% d'un excipient, ledit excipient contenant au moins un agent formant un gel, un agent liant et un agent lubrifiant.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, comprenant, en poids :
 - (a) 75-98% de cimétidine; et
 - (b) 2-25% dudit excipient.
- 15 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, comprenant, en poids :
 - (a) 85-95% de cimétidine; et
 - (b) 5-15% dudit excipient.
- 20 4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle, dans ledit excipient l'agent formant un gel est aussi un liant.
5. Composition selon la revendication 4, dans laquelle
25 l'agent formant un gel et liant présente une viscosité d'au moins 3 mPa.s.
6. Association comprenant :
 - 30 (a) une composition de cimétidine à libération immédiate; et
 - (b) une composition de cimétidine, à libération prolongée, selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.
7. Association selon la revendication 5, dans laquelle la
35 composition à libération immédiate comprend, en poids:
 - (a) 50-99% de cimétidine; et
 - (b) 1-50% d'un excipient, ledit excipient contenant au moins un liant, un agent lubrifiant et éventuellement un agent de désintégration.

8. Association selon la revendication 6 ou 7, dans laquelle la composition à libération immédiate comprend, en poids:
- (a) 75-98% de cimétidine; et
 - 5 (b) 2-25% dudit excipient.
9. Association selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, dans laquelle:
- ladite composition de cimétidine à libération immédiate
- 10 contient de 50 à 400 mg, de préférence de 100 à 300 mg et
- avantageusement environ 200 mg de cimétidine; et
- ladite composition de cimétidine à libération prolongée
- contient de 200 à 600 mg, de préférence de 300 à 500 mg et
- avantageusement environ 400 mg de cimétidine.
- 15
10. Association selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, sous la forme d'une gélule contenant lesdites compositions de cimétidine sous la forme de comprimés.
- 20 11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour son utilisation en tant que médicament pour le traitement de l'acidité gastrique.
- 25 12. Association selon l'une quelconque des revendications 6 à 10, pour son utilisation en tant que médicament pour le traitement de l'acidité gastrique.

1/2

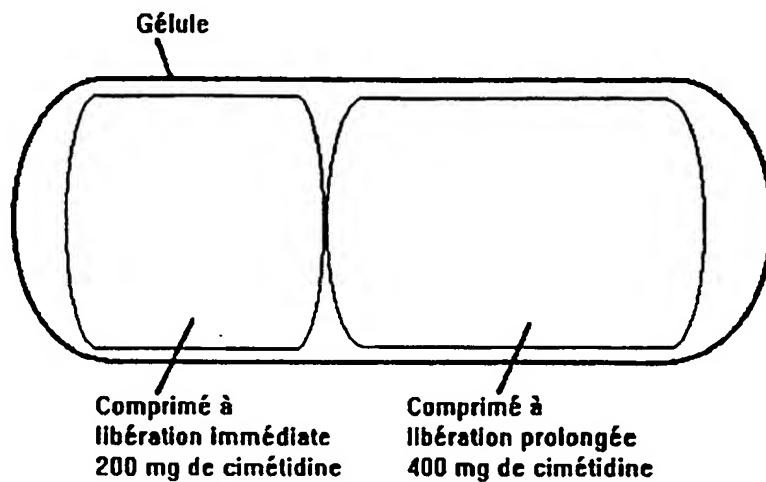


Figure 1

Dissolution in vitro (formule 1)

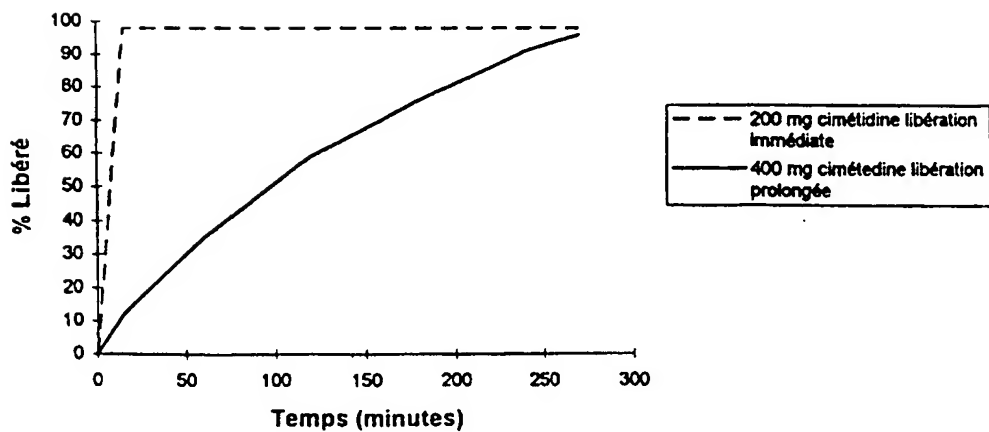


Figure 2

2/2

Figure 3a pH stomacal moyen (n=8)

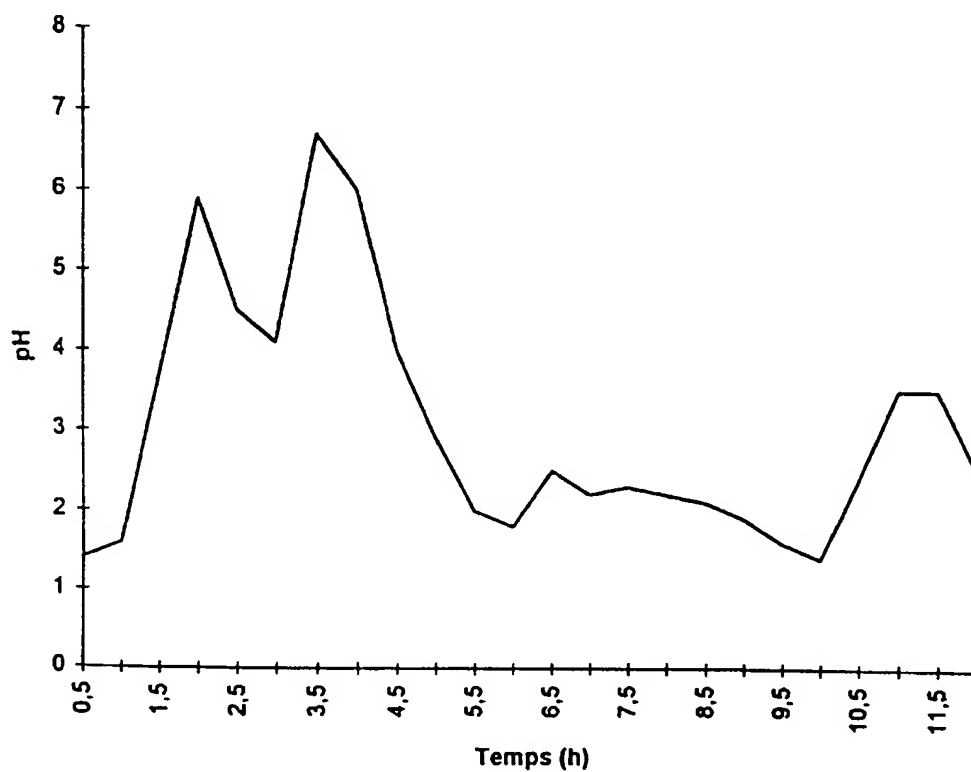
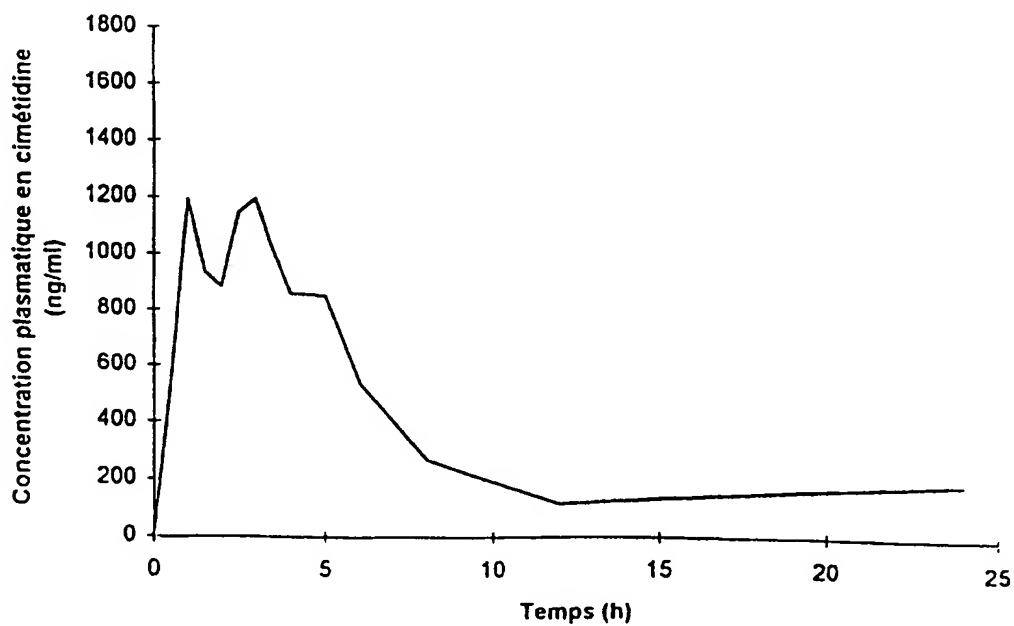


Figure 3b Concentration plasmatique moyenne en fonction de temps



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/FR 95/01080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/20 A61K9/48 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 413 061 (ALZA CORPORATION) 20 February 1991	1,4,5,11
Y	see column 1, line 4 - line 11 see column 11, line 18 - line 26 see column 12, line 43 - line 50 ---	2,3, 6-10,12
Y	EP,A,0 431 877 (LABORATOIRES SMITH KLINE & FRENCH) 12 June 1991 see page 21 - page 23; example 14 ---	2,3, 6-10,12
A	CA,A,1 229 552 (HORNER (FRANK W.) INC.) 24 November 1987 see the whole document ---	8
A	BE,A,658 905 (RICHARDSON-MERRELL INC.) 27 July 1965 see the whole document ---	1-12
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 November 1995

Date of mailing of the international search report

17.11.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/FR 95/01080

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 439 858 (AESCULAAP B.V.) 7 August 1991 see the whole document -----	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/FR 95/01080

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-413061	20-02-91	US-A- 4871548	03-10-89
EP-A-431877	12-06-91	FR-A- 2655266	07-06-91
		AT-T- 112961	15-11-94
		AU-B- 629071	24-09-92
		AU-B- 6770490	27-06-91
		CA-A- 2031066	06-06-91
		DE-D- 69013473	24-11-94
		DE-T- 69013473	16-03-95
		ES-T- 2062417	16-12-94
		JP-A- 4145016	19-05-92
		US-A- 5229134	20-07-93
CA-A-1229552	24-11-87	NONE	
BE-A-658905	27-07-65	DE-A- 1492107	17-07-69
		FR-M- 4768	
		GB-A- 1070492	
		SE-B- 375236	14-04-75
		US-A- 3388041	11-06-68
EP-A-439858	07-08-91	NL-A- 9000238	16-08-91

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No
PCT/FR 95/01080

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K9/20 A61K9/48 A61K31/415

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP,A,0 413 061 (ALZA CORPORATION) 20 Février 1991	1,4,5,11
Y	voir colonne 1, ligne 4 - ligne 11 voir colonne 11, ligne 18 - ligne 26 voir colonne 12, ligne 43 - ligne 50 ---	2,3, 6-10,12
Y	EP,A,0 431 877 (LABORATOIRES SMITH KLINE & FRENCH) 12 Juin 1991 voir page 21 - page 23; exemple 14 ---	2,3, 6-10,12
A	CA,A,1 229 552 (HORNER (FRANK W.) INC.) 24 Novembre 1987 voir le document en entier ---	8
A	BE,A,658 905 (RICHARDSON-MERRELL INC.) 27 Juillet 1965 voir le document en entier ---	1-12
-/-		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- * "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- * "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- * "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- * "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- * "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

* "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

* "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

* "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

* "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 Novembre 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17.11.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De : le Internationale No
PCT/FR 95/01080

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 439 858 (AESCULAAP B.V.) 7 Août 1991 voir le document en entier -----	1-5

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Doc : Internationale No
PCT/FR 95/01080

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets(s)	Date de publication
EP-A-413061	20-02-91	US-A- 4871548	03-10-89
EP-A-431877	12-06-91	FR-A- 2655266	07-06-91
		AT-T- 112961	15-11-94
		AU-B- 629071	24-09-92
		AU-B- 6770490	27-06-91
		CA-A- 2031066	06-06-91
		DE-D- 69013473	24-11-94
		DE-T- 69013473	16-03-95
		ES-T- 2062417	16-12-94
		JP-A- 4145016	19-05-92
		US-A- 5229134	20-07-93
CA-A-1229552	24-11-87	AUCUN	
BE-A-658905	27-07-65	DE-A- 1492107	17-07-69
		FR-M- 4768	
		GB-A- 1070492	
		SE-B- 375236	14-04-75
		US-A- 3388041	11-06-68
EP-A-439858	07-08-91	NL-A- 9000238	16-08-91

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.